

Universitätsspital Zürich
Departement für Frauenheilkunde
Vorsteher: Prof. Dr. med. R. Zimmermann

Klinik für Geburtshilfe
Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. R. Zimmermann

Arbeit unter Leitung von PD Dr. med E. Beinder

**Gestörte HPA-Achsen Aktivität bei
'small for gestational age' Neugeborenen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Deborah Müller Vizentini
von São Paulo/Brasilien und Obersiggenthal AG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. R. Zimmermann
Zürich 2006

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1. Zusammenfassung.....	4
2. Einleitung.....	6
3. Probanden und Methode.....	11
3.1. Studienkollektiv.....	11
3.2. Speichelentnahmen.....	13
3.3. Analysen von Cortisol und Cortison im Speichel.....	15
4. Resultate.....	18
4.1. Klinische Daten des Studienkollektivs.....	18
4.2. Cortisol- und Cortison-Werte.....	19
4.3. Verlauf der Cortisol- und Cortison-Kurven.....	20
4.3.1. Hauptgruppen.....	20
4.3.2. Analyse des Einflusses des Gestationsalters.....	22
4.3.3. Analyse des Einflusses des Geburtsmodus.....	23
4.3.4. Analyse eines geschlechtsspezifischen Einflusses.....	25
5. Diskussion.....	27
6. Literaturverzeichnis.....	37
7. Danksagung.....	41
8. Lebenslauf.....	43

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGA	appropriate for gestational age
bzw.	beziehungsweise
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
et al.	et alii
HPA-Achse	(hypothalamic-pituitary-adrenal) Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
p.m.	post menstruationem
pt	pre-term (Frühgeburt)
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SEM	standard error of the mean (Standardfehler des Mittelwertes)
SGA	small for gestational age
SSA	Schwangerschaftsalter
SSW	Schwangerschaftswochen
t	term (Termingeburt)
vergl.	vergleiche
vs.	versus

1. Zusammenfassung

Hintergrund. Verschiedene epidemiologische Studien zeigen bei Erwachsenen unterschiedlicher Populationen eine inverse Korrelation zwischen Geburtsgewicht und dem Risiko für die Entstehung von kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen im späteren Leben. Dieser Zusammenhang scheint unabhängig von äusserlichen ‚lifestyle‘-Faktoren und genetischem Hintergrund zu sein und wird als fetale Programmierung bezeichnet. Demnach besteht die Vermutung, dass während der Fetalperiode, als Folge einer Mangelsituation, verschiedene Regulationssysteme des Körpers eine dauerhafte Fehlanpassung erfahren. Bei SGA (small for gestational age) Feten, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit auch ein intrauterin gestörtes Wachstum aufweisen, besteht eine andauernde Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) bedingt durch eine intrauterine Stresssituation als Folge einer antizipierten Mangelversorgung. Eine intrauterin induzierte und postpartal persistierende, in ihrem Gleichgewicht gestörte HPA-Achse könnte massgeblich bei der Entstehung von Störungen wie der essentiellen Hypertonie, des metabolischen Syndroms sowie verschiedener psychiatrischer Erkrankungen im Sinne einer fetalen Programmierung beteiligt sein. Wir analysierten daher die Reaktivität des HPA-Achsen-Systems bei untergewichtigen (SGA) Neugeborenen im Vergleich zu normalgewichtigen (AGA) Neugeborenen mit der Fragestellung, ob die fetal veränderte HPA-Achsen Aktivität in der Neugeborenenperiode nach Beendigung der Mangelsituation bestehen bleibt und dadurch dauerhaft gestört sein könnte.

Methoden. Es wurden Cortisol- und Cortisonwerte als Marker für die HPA-Achsen Aktivität im Speichel von Neugeborenen vor und nach einem Stressreiz gemessen. Als Stressreiz diente der schmerzhafteste Fersenstich einer Blutentnahme, der Guthrie-Test, welcher zwischen 72 und 94 Stunden nach Geburt durchgeführt wird. Speichelproben von 18 SGA

und 34 AGA Neugeborenen ≥ 34 Schwangerschaftswoche (SSW) wurden 5 Minuten vor und 5 bzw. 20 Minuten nach dem Fersenstich entnommen und auf Cortisol- und Cortison-Werte analysiert.

Resultate. Normalgewichtige (AGA) Neugeborene (n=34) zeigten einen signifikanten Anstieg der Cortisol- und Cortison-Werte 20 Minuten nach dem Stressereignis. Im Gegensatz dazu kam es zu keinem signifikanten Anstieg bei SGA Kindern. Eine Reaktion auf den Stressreiz blieb bei dieser Gruppe praktisch vollständig aus. Eine Unterteilung der Gruppen nach Gestationsalter, Geschlecht und nach Geburtsmodus zeigte keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Subgruppen.

Interpretation. SGA Neugeborenen zeigen am dritten postpartalen Tag eine Störung der physiologischen Reaktion der HPA-Achse auf einen Stressreiz. Dies weist auf eine intrauterin induzierte, postpartal persistierende Störung der HPA-Achsen Aktivität bei SGA Neugeborenen hin. Diese Ergebnisse tragen für das Verständnis der intrauterinen Entstehung von Erkrankungen im späteren Leben im Rahmen des Konzepts der fetalen Programmierung bei.

2. Einleitung

Der Begriff der fetalen Programmierung beschreibt die Hypothese, dass ein ungünstiges intrauterines Milieu des Feten die Entstehung von verschiedenen Erkrankungen im Erwachsenenalter begünstigt. Vorgeburtlich kompromittierte Feten haben häufig ein niedriges Geburtsgewicht, meist verursacht durch eine intrauterine Mangelversorgung als Folge einer Plazentainsuffizienz. Für diese sogenannten small for gestational age (SGA) Kinder konnte anhand von epidemiologischen Studien ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären [1, 2], metabolischen [3, 4], und psychiatrischen [5] Erkrankungen im Erwachsenenalter nachgewiesen werden [6].

Diese Hypothese wurde erstmals von D.J. Barker in den 80er Jahren formuliert. Sie basiert auf einer in Hertfordshire, England, durchgeführten Studie, in welcher bei über 5000 erwachsenen Männern eine inverse Korrelation von einem zu niedrigen Geburtsgewicht und dem Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu sterben, gezeigt werden konnte, auch unter Berücksichtigung von sozioökonomischen Unterschieden und anderen Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung [7].

In der Folge erschienen zahlreiche Studien aus verschiedenen Ländern mit unterschiedlichen ethnischen Populationen, die einen Zusammenhang zwischen verschiedenen Krankheiten im Erwachsenenalter und einem zu niedrigen Geburtsgewicht feststellen konnten. Das Risiko war jedoch nur bei den Individuen erhöht, welche bei Geburt im Verhältnis zum Schwangerschaftsalter zu leicht waren (SGA), nicht hingegen bei denjenigen Personen, welche lediglich aufgrund einer Frühgeburtlichkeit ein niedriges Geburtsgewicht hatten [8].

Im Gegensatz zu dem klassischen Konzept für die Entstehung von „lifestyle“ Erkrankungen, bei dem sich multifaktorielle Erkrankungen, wie der Typ II Diabetes oder die arterielle Hypertonie vor allem durch äussere Einflüsse in der Kindheit, der Jugend und der Erwachsenenzeit – so genannter 'Lebensstil' – vor dem Hintergrund eines komplexen genetischen Profils manifestieren, geht die Hypothese des 'Fetal Programmings' davon aus, dass unabhängig davon die Fetalzeit einen entscheidenden Einfluss auf unsere spätere Gesundheit nimmt [9].

In der Tat weisen tierexperimentelle Untersuchungen darauf hin, dass bereits während der Fetalzeit wichtige kardiovaskuläre und neurohumorale Regulationssysteme wie das Sympatho-Adrenerge-System oder das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsen- (HPA-Achse) System dauerhaft in ihrem Gleichgewicht gestört sein könnten. So besteht die Vermutung, dass infolge ungünstiger intrauteriner Bedingungen während kritischer Entwicklungsperioden die noch nicht ausgereiften Regulationssysteme sich diesen ungünstigen Umwelteinflüssen entsprechend anpassen, um den Organismus auf die erwarteten extrauterinen Umweltbedingungen vorzubereiten. Durch den im Verlauf der Entwicklung zunehmenden Verlust der Plastizität dieser Systeme können diese Veränderungen langfristige oder sogar lebenslänglich persistierende Effekte hervorrufen. Da postnatal das Neugeborene in der modernen westlichen Welt nicht weiter einer Mangelversorgung ausgesetzt ist – im Gegensatz zur ungenügenden intrauterinen Nahrungszufuhr – kommt es einerseits zu einer relativen Überernährung, andererseits sind die Stress-Systeme an eine andere Umwelt gewöhnt, sodass das den intrauterinen Bedingungen angepasste Gleichgewicht der Regulationssysteme den extrauterinen Bedingungen nicht entspricht. Somit reagieren diese fehlprogrammierten Systeme auf die neue Umwelt nach der Geburt möglicherweise mit einer inadäquaten Antwort und können dadurch die körperliche Homöostase langfristig ungünstig beeinflussen [10]. Dies führt im Erwachsenenalter zu einer veränderten, ja sogar pathologischen Regulation verschiedener metabolischer, endokriner und immunologischer Regelkreise. So zeigen Erwachsene,

welche bei der Geburt untergewichtig waren, eine erhöhte endokrine Aktivität der Nebennierenrinde sowohl in Ruhe als auch bei Stress [11, 12]. Ebenfalls wurde bei erwachsenen Personen mit niedrigem Geburtsgewicht ein erhöhter Ruhepuls beobachtet [13], was auf einen bereits während der Fetalzeit programmierten erhöhten Sympathikustonus hinweisen könnte. Die hormonellen und molekularen Mechanismen, welche zu einem 'Fetal Programming' führen, sind jedoch noch weitgehend unbekannt.

Die häufigste Ursache für ein inadäquates Wachstum des Feten ist eine intrauterine Mangelversorgung aufgrund einer placentaren Insuffizienz. Im Rahmen dieser Mangelversorgung ist der Fetus, um zu überleben, gezwungen, sich an diese ungünstigen Bedingungen anzupassen. Dies erfolgt durch metabolische Veränderungen, Umverteilung des Blutflusses, Kreislaufumstellungen und Veränderung bei der Produktion von fetalen und placentaren Hormonen, welche das Wachstum regulieren. Dies findet zu einem entwicklungsbiologischen Zeitpunkt statt, bei dem die Stellsysteme der Regulationseinheiten noch variabel sind. Um das Nahrungsangebot optimal zu nutzen kommt es zu einer Zentralisierung, welche durch die Aktivierung von Stress-Systemen, wie vor allem das Sympathikus-System und die HPA-Achse, vermittelt wird. In der Tat konnte bei wachstumsretardierten Feten, bei welchen diagnostische Chordozentesen durchgeführt wurden, erhöhte Serumspiegel für Glucocorticoide und Katecholamine [14] nachgewiesen werden. Veränderungen der HPA-Achsen Aktivität wurden bei Erwachsenen, die als SGA geboren wurden, bereits beschrieben. So konnte gezeigt werden, dass das Geburtsgewicht in unabhängigen Populationen invers mit basalen Kortisolwerten korreliert war [11] und diese Veränderungen verschiedenen Erkrankungen im Erwachsenenalter vorausgingen [15]. Ferner zeigten SGA Erwachsene erhöhte Cortisolantworten auf einen pharmakologischen ACTH Test [15, 16] wie auch auf psychosozialen Stress [12].

Anhand von tierexperimentelle Untersuchungen konnte zudem gezeigt werden, dass bei pränatal gestressten Feten es zu langfristigen Veränderungen auf molekularer Ebene bei der Wirkung von Steroidrezeptoren innerhalb des limbischen Systems kommt [17]. So führen ungünstige intrauterine Bedingungen zu einer mRNA Herabregulation von hypothalamischem Corticotropin Releasing Hormon- (CRH), hypophysären Glukokortikoid- und adrenalen ACTH-Rezeptoren, was zu einer Störung des Achsen Feedback-Mechanismus führt. Demnach scheinen ungünstige intrauterine Bedingungen sowohl das Gleichgewicht als auch die Sensitivität der HPA-Achse zu beeinflussen.

Wenngleich die Datenlage ein verändertes HPA-Achsen Gleichgewicht und Aktivität bei SGA Erwachsenen vermuten lässt, kann daraus nicht automatisch auch ein aetiologischer Faktor für die fetale Programmierung dieses Systems abgeleitet werden, da kardiovaskuläre und neurohumorale Regulationssysteme eng miteinander vernetzt und voneinander abhängig sind. Zudem wurden in vielen der genannten Studien potentielle Umwelteinflüsse nicht berücksichtigt. Um herauszufinden, ob das HPA-Achsen-System tatsächlich pränatal dauerhaft verändert wurde, und damit mit ursächlich für eine fetale Programmierung von Erkrankungen im späteren Lebensalter ist, ist es erforderlich, dieses System zu einem Zeitpunkt zu analysieren, zu dem pränatal temporär aktivierte Kompensationsmechanismen wieder im Gleichgewicht sind, und eine sekundäre postnatale Beeinflussung von Systemen noch nicht stattgefunden hat. Demnach bietet die Postpartalperiode ein Zeitfenster, primär dauerhaft veränderte Regulationssysteme von temporär kompensatorisch pränatalen und von sekundär postpartalen Veränderungen zu unterscheiden.

Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Aktivität der HPA-Achse bei SGA Neugeborenen mittels Glukokortikoid Messungen im Speichel in Ruhe und als Reaktion auf eine Stressituation analysiert und mit Proben von normalgewichtigen Neugeborenen verglichen, um mögliche Veränderungen der HPA-Achsen Regulation bei SGA Neugeborenen zu erfassen. Eine

postpartal persistierend gestörte HPA-Achsen Aktivität bei SGA Neugeborenen könnte ein Regulationssystem darstellen, welches massgeblich bei der fetalen Programmierung von Erkrankungen im Erwachsenenalter beteiligt sein könnte.

3. Probanden und Methode

Die Durchführung dieser Studie erfolgte in der Frauenklinik des Universitätsspitals Zürich und wurde durch die eidgenössische Ethikkommission genehmigt. Die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie wurde durch die Eltern der Kinder mittels schriftlicher Einverständniserklärung gegeben.

3.1. Studienkollektiv

Probanden

Zur Bestimmung der Cortisol- und Cortison-Konzentrationen im Speichel wurden gesunde Neugeborene aus 2 verschiedenen Gruppen rekrutiert:

1. Untergewichtige Neugeborene (SGA)
2. Normalgewichtige Neugeborene (AGA)

Diese zwei Hauptgruppen wurden weiter nach Gestationsalter in die Subgruppen Termingeburt (t) und Frühgeburt (pt) unterteilt, sodass insgesamt vier verschiedene Untergruppen analysiert wurden:

1. Termingeburt, normalgewichtig (t-AGA)
2. Termingeburt, untergewichtig (t-SGA)
3. Frühgeburt, normalgewichtig (pt-AGA)
4. Frühgeburt, untergewichtig (pt-SGA)

Als SGA wurden Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter der 5. Perzentile der Gewichtsreferenzkurve definiert (zu leicht für das Schwangerschaftsalter). Als AGA wurden Neugeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Gewichtsperzentile definiert. Ferner wurden als Termingeburt Entbindungen von der 37. bis 42. Schwangerschaftswoche, entsprechend zwischen 259 und 294 Tage p.m., sowie als Frühgeburt Entbindungen von der 34. bis 37. Woche, entsprechend 238 bis 258 Tage p.m., definiert.

Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Kinder mit Fehlbildungen, Substanzabusus (Alkohol, Drogen) der Mutter, von Müttern, die HIV positiv oder mit dem Hepatitis C Virus infiziert waren sowie Kinder mit postpartal erforderlichen Intensivmassnahmen.

Studienkollektiv

Rekrutiert wurden insgesamt 114 Neugeborene. Von jedem Neugeborenen wurden 3 Speichelproben entnommen. In die Analysen wurden nur diejenige Probanden einbezogen, bei denen alle 3 Proben eine ausreichende Menge Speichel enthielten (ca. 100 Mikroliter), um eine aussagekräftige Analyse zu gewährleisten. Bei 52 Probanden entsprachen alle drei Proben den Anforderungskriterien für die Analyse.

Analysiert wurden insgesamt 34 normalgewichtige Kinder (AGA) und 18 für das Gestationsalter zu kleine Kinder (SGA). Durch die weitere Unterteilung in die Subgruppen Termingeburten (t) und Frühgeburten (pt) ergaben sich 22 t-AGA, 12 pt-AGA, 12 t-SGA und 6 pt-SGA. Eine Übersicht über die Daten der Kinder ist in Tabelle 1 auf Seite 18 aufgeführt.

3.2. Speichelentnahmen

Cortisol- und Cortisonwerte können aus dem Speichel von Neugeborenen analysiert werden, da sowohl bei Cortisol als auch bei Cortison der Spiegel im Speichel dem ungebundenen, aktiven Anteil im Plasma entspricht. Dies gilt sowohl für Neugeborene (Termin- und Frühgeborene) als auch für Erwachsene [18-23].

Voraussetzungen

Speichelproben wurden nach Stabilisierung von geburtsbedingten Cortisolschwankungen [24, 25] in einem Intervall von 72 bis 96 Stunden nach der Geburt entnommen. Während dieser Zeitspanne wird eine routinenmässige Blutentnahme zur Früherkennung bestimmter Stoffwechselerkrankungen durchgeführt, der sogenannte Guthrie-Test (Heel Prick Test), dessen schmerzhafter Fersenstich als Stressreiz für die Untersuchung diene. Dieses Vorgehen stellt einen adäquaten Stressreiz für die Aktivierung der HPA-Achse beim Neugeborenen dar, und verursacht beim gesunden Neugeborenen einen signifikanten Anstieg des Cortisolspiegels [26, 27]. Die Speichelproben wurden zwischen 8 Uhr Morgens und 14 Uhr Mittags entnommen, um Schwankungen des Cortisolspiegels aufgrund des zirkadianen Rhythmus möglichst zu vermeiden, wenngleich durch Studien belegt ist [28, 29], dass sich der zirkadiane Rhythmus bei Kleinkindern erst nach einigen Lebenswochen einstellt. Die untersuchten Kinder hatten zum Zeitpunkt der Speichelentnahme mindestens eine Stunde zuvor keine Nahrung zu sich genommen. Somit konnte eine Kontamination der Proben mit Muttermilch, was zu veränderten gemessenen Cortisolwerten führen könnte [30], ausgeschlossen werden. Der Blutzuckerspiegel wurde zum Ausschluss einer gestörten Glukosehomeostase als Kontrollvariable erhoben.

Ablauf

Insgesamt wurden bei jedem Neugeborenen drei Speichelentnahmen durchgeführt. Der Speichel wurde bei jeder Entnahme mit zwei nacheinander in den Mund des Kindes eingeführten Sicherheitswattestäbchen (Abb. 2) gesammelt. Durch die leichte Verdickung im mittleren Bereich des Watteaufsatzes konnte mehr Speichel aufgesaugt werden als mit konventionellen Wattestäbchen. Die meisten Kinder saugten an den Wattestäbchen, was den Speichelfluss steigerte. Durch Ausstreichen der Backentaschen und unter der Zunge wurde die aufgesogene Speichelmenge zusätzlich erhöht. Jede Entnahme dauerte 5 Minuten, wobei nach 2.5 Minuten jeweils das Wattestäbchen gewechselt wurde. Somit konnte die Wahrscheinlichkeit erhöht werden, dass genug Speichel aufgesaugt wurde. Für eine zuverlässige Analyse musste mindestens eine Menge von 100 Mikroliter pro Probe gewonnen werden. Die erste Entnahme erfolgte ca. 10 Minuten vor dem Stressreiz zur Bestimmung des Ausgangswertes (Wert in Ruhe) und damit des Bezugswertes für die Analysen. 5 Minuten und 20 Minuten nach dem Fersenstich (Stressor) wurden jeweils erneut je 5 Minuten lang zwei weitere Speichelentnahmen durchgeführt. Der Versuchsablauf ist schematisch in Abb. 1 dargestellt. Während der ganzen Untersuchungszeit durften die Kinder nicht zusätzlich stimuliert werden, somit stellte der Stich den einzigen Stressreiz dar.

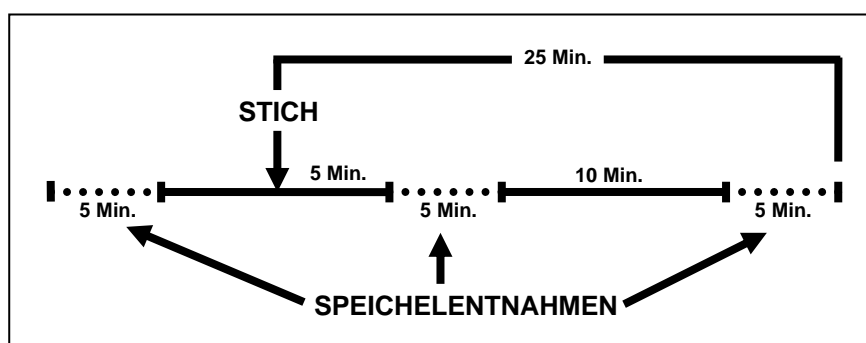


Abb. 1 - Schematischer Ablauf der Speichelentnahmen

Die mit Speichel durchtränkten Sicherheitswattestäbchen wurden in ein Salivettenröhrchen (SARSTEDT® Nümbrecht, Deutschland – Abb.2) eingebracht. Die Röhrchen wurden beschriftet und bei -20 °C bis zur weiteren Analyse gelagert.



Abb. 2 – links: Speichelentnahme bei einem Neugeborenen; rechts: Sicherheitswattestäbchen und Salivettenröhrchen

3.3. Analysen von Cortisol und Cortison im Speichel

Labormethode

Die Analyse der Cortisol- und Cortison-Werte aus dem Speichel wurden vom chemischen Labor der Kinderklinik Erlangen durchgeführt. Die Bestimmung erfolgte mittels Flüssigkeitschromatographie / Tandem-Massenspektrometrie (liquid chromatography tandem mass spectrometry) mit chemischer Ionisierung unter Atmosphärendruck (APCI, atmospheric pressure chemical ionization) im positiven Ionisierungsmodus, gemäß einer modifizierten Methode von Rauh et al. [31].

100 µl der Proben und Kalibratoren wurden mit Methanol/Zink Sulfat (50g/l, 1/1 v/v) deproteinisiert. Nach Zentrifugation wurden die Überstände auf eine Festphasenextraktionssäule aufgebracht und anschliessend mittels HPLC Technik separiert (Extraktionssäule: Oasis HLB 2.1 * 20 mm, 15 µm, Waters, Milford, USA).

Die Proben wurden in 5% Methanol gewaschen und mittels back-flush mit 2mM Ammoniumacetat/Methanol (30:70, v/v) auf die analytische Säule (Chromolith RP 18e100 * 4.6 mm, Merck, Darmstadt, Deutschland) mit einer Durchflussgeschwindigkeit von 1ml/min

eluiert. Analysen der Proben wurden mittels „Multiple Reaction Monitoring Mode“ mit einer Verweilzeit von 150 ms pro Kanal durchgeführt unter Verwendung der folgenden Übergänge für die Quantifizierung (qualifier transition): m/z 363.2/121.2 (363.2/309.4) cortisol, m/z 361.1/162.9 (361.1/239.0) cortisone, m/z 367.3/121.2 Cortisol-d4.

Statistische Analysen

Insgesamt lag eine verhältnismässig grosse Variabilität des Cortisolspiegels zwischen den einzelnen Kinder vor, wenngleich die Werte beim einzelnen Kind innerhalb eines vergleichbaren Rahmens lagen. Eine grosse interindividuelle Variabilität bei Messungen des Cortisolspiegels wurde auch in anderen Studien bereits festgestellt [24, 32, 33]. Um dem Rechnung zu tragen wurden für die statistischen Analysen relative Werte errechnet, indem der Ausgangswert, welcher der ersten Messung in Ruhe entspricht, als 1 definiert wurde und die Werte der zweiten und dritten Messung relativ dazu berechnet wurden.

Alle statistische Analysen wurden mit dem Statistikprogramm STATA 7 (Stata Corporation, College Station, TX) durchgeführt. Als signifikant wurde $p \leq 0.05$ definiert. Für die Paarvergleiche wurde der student t Test verwendet. Für den Vergleich der absoluten Ruhemessungswerte wurde der Wilcoxon Test verwendet. Durchschnittswerte, Medianwerte und relative Werte der verschiedenen Gruppen wurden berechnet und untereinander verglichen. Um die Unabhängigkeit sowohl der Cortisol- und Cortisonwerte als auch des Geburtsgewichts vom Schwangerschaftsalter zu testen, wurde der Spearmans-Rang-Korrelationskoeffizient berechnet. Dieser zeigte keine Korrelation zwischen diesen Variablen.

Das Enzym 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Typ II katalysiert die Umsetzung des aktiven Cortisol in das inaktive Cortison. Um eine Änderung der Aktivität dieses Enzyms auszuschliessen, was sich in einer veränderten Umsetzung von Cortisol in Cortison widerspiegeln würde, wurde der Cortisol/Cortison Quotient berechnet. Durch die Abschätzung der Aktivität von 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase konnte ausgeschlossen

werden, dass die Änderung des Cortisolspiegels die Folge einer Umsetzung von Cortisol in Cortison ist [34].

4. Resultate

4.1. Klinische Daten des Studienkollektivs

Von 34 AGA-Kindern waren 18 weiblich und 16 männlich, von 18 SGA-Kindern waren 12 weiblich und 6 männlich. Das durchschnittliche Gestationsalter lag bei den AGA-Neugeborenen bei 268 Tagen p.m., bei den SGA-Neugeborenen bei 267 Tagen p.m.. Das Gestationsalter war somit zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug bei den AGA-Neugeborenen 3081 g, entsprechend der 47.9 Perzentile, bei den SGA-Neugeborenen 2246 g, der 1.8 Perzentile entsprechend. Der Vergleich der Entbindungsmodi zeigte, dass Kinder, die zu klein für das Schwangerschaftsalter waren, tendenziell eher durch einen Kaiserschnitt entbunden wurden (12 Sectios vs. 6 Vaginalgeburten). Kinder, die normalgewichtig waren, wurden häufiger vaginal entbunden (13 Sectios vs. 21 Vaginalgeburten). Eine Zusammenstellung der klinischen Daten der analysierten Haupt- und Untergruppen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Gruppe	Proben n (w / m)	SSA (Tage)	Mittleres Geburtsgewicht		Geburtsmodus	
		M (SD)	g (SD)	Perzentile (SD)	Sectio	Vaginal
AGA	34 (18/16)	268 (16)	3081 (447.2)	47.9 (17.5)	13	21
SGA	18 (12/6)	267 (14)	2246 (408.6)	1.8 (1.4)	12	6
t-AGA	22 (11/11)	279 (8)	3365 (153.3)	50.2 (10.3)	7	15
pt-AGA	12 (7/5)	249 (5)	2561 (324)	43.9 (25.4)	6	6
t-SGA	12 (7/5)	275 (10)	2446 (317.7)	2.1 (1.6)	6	6
pt-SGA	6 (5/1)	251 (5)	1847 (244)	1.3 (0.8)	6	0

n = Anzahl Proben. w/m = weiblich/männlich. SSA = Schwangerschaftsalter. M = Mittelwert. SD = Standardabweichung. AGA = appropriate for gestational age. SGA = small for gestational age. t = term (Termingeburt). pt = pre-term (Frühgeburt).

Tabelle 1: Klinische Daten der Probanden

4.3. Verlauf der Cortisol- und Cortison-Kurven

4.3.1. Hauptgruppen

Für eine bessere Einschätzung der Messdaten erfolgt zunächst die graphische Darstellung der gemessenen Absolutwerte für Cortisol und Cortison (Abb. 3 und 4). Es zeigt sich eine verhältnismässig breite Streuung der interindividuellen Einzelwerte. Die Medianwerte für die Ausgangswerte für Cortisol und Cortison waren nicht signifikant unterschiedlich bei AGA und SGA Neugeborenen (vergl. Tabelle 2), sodass eine veränderte Grundaktivität bei SGA Neugeborenen ausgeschlossen werden konnte.

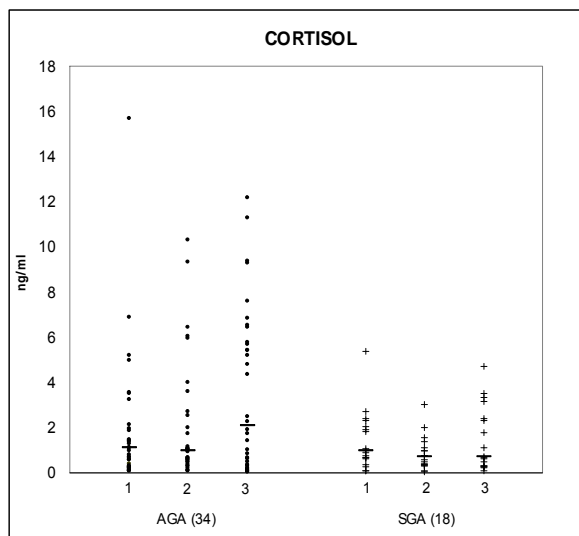


Abb. 3 – Absolutwerte für Cortisol im Speichel mit Median für AGA (n=34) und SGA (n=18) Neugeborene für Messungen in Ruhe (1), 5 Minuten nach dem Stressreiz (2) und 20 Minuten nach dem Stressreiz (3).

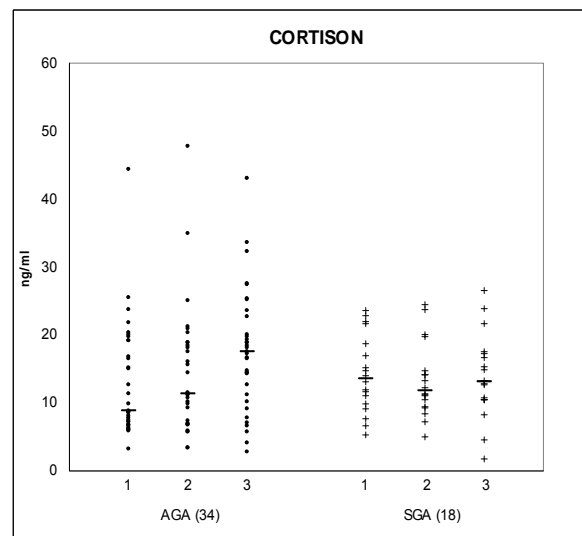


Abb. 4 – Absolutwerte für Cortison im Speichel mit Median für AGA (n=34) und SGA (n=18) Neugeborene für Messungen in Ruhe (1), 5 Minuten nach dem Stressreiz (2) und 20 Minuten nach dem Stressreiz (3).

Bei AGA Neugeborenen führte der Stressreiz nach 20 Minuten zu einem deutlich signifikanten, 9.6 fachen Anstieg für Cortisol und einem signifikanten, 1.7 fachen Anstieg von Cortison ($p < 0.05$). Im Gegensatz dazu zeigten SGA Neugeborene einen nur sehr diskreten, nicht signifikanten Anstieg der Cortisol- und Cortison Werte auf den Stressreiz (vergl. Abb. 5 und 6).

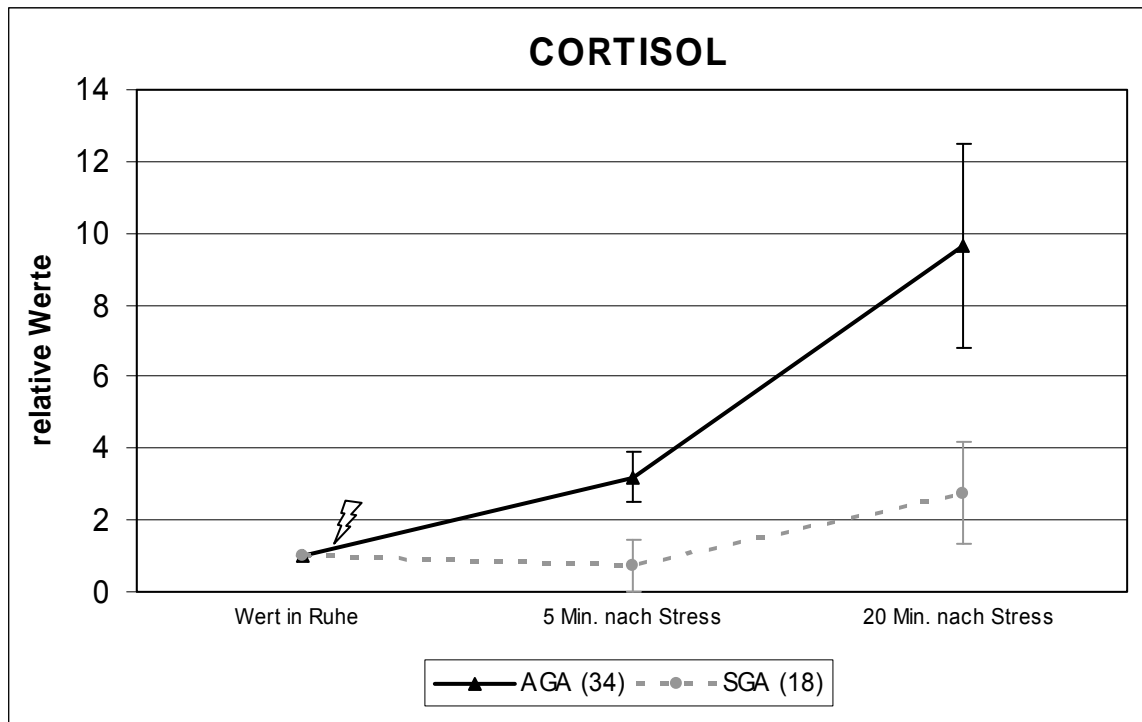


Abb. 5 – Verlauf der relativen Cortisolmittelwerte \pm SEM bei AGA und SGA Neugeborenen vor und nach Stressreiz (= ⚡).

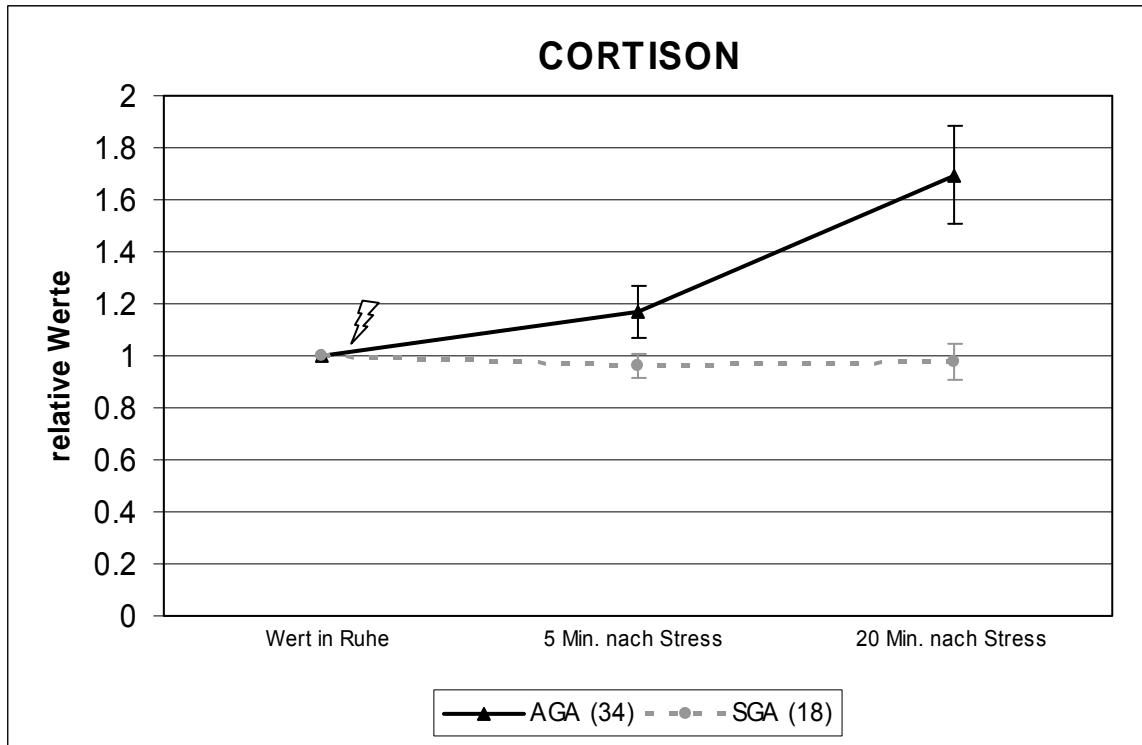


Abb. 6 – Verlauf der relativen Cortisonmittelwerte \pm SEM bei AGA (n=34) und SGA (n=18) Neugeborenen vor und nach Stressreiz (= ⚡).

4.3.2. Analyse des Einflusses des Gestationsalters

Eine Unterteilung der Neugeborenen nach Termgeburt und Frühgeburt zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gestationsalters. Wiederum wurde ein signifikanter Anstieg des Cortisol- und Cortisonspiegels von AGA Neugeborenen beobachtet im Gegensatz zu keinen signifikanten Anstiegen bei SGA Neugeborenen (Abb. 7 und 8).

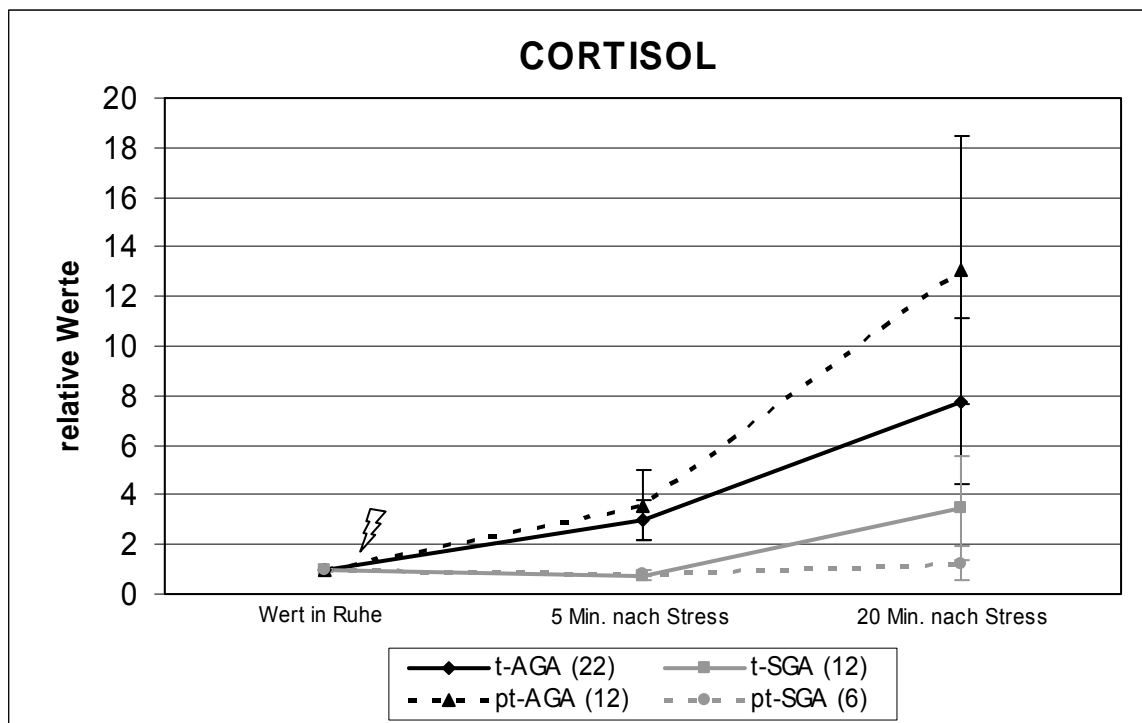


Abb. 7 – Verlauf der relativen Cortisolmittelwerte für die Subgruppen Termgeburt (t-AGA und t-SGA) und Frühgeburt (pt-AGA und pt-SGA) mit \pm SEM. Stressreiz = ⚡.

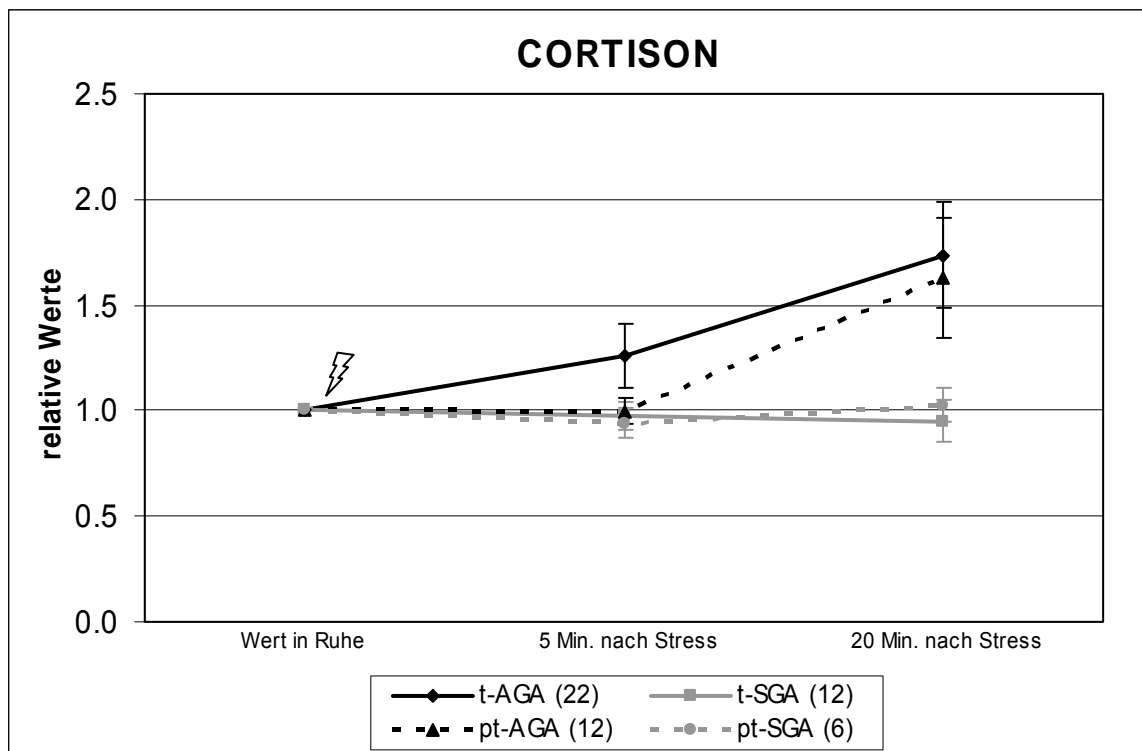


Abb. 8 – Relative Cortisonmittelwerte für die Subgruppen Termingeburt (t-AGA und t-SGA) und Frühgeburt (pt-AGA und pt-SGA) \pm SEM. Stressreiz = ⚡.

4.3.3. Analyse des Einflusses des Geburtsmodus

Um einen potenziellen Einfluss unterschiedlicher Entbindungsmodi bei der Analyse der neonatalen Stressreaktion zu erkennen, erfolgte der Vergleich der einzelnen Subgruppen entsprechend ihrem Entbindungsmodus als Vaginalgeburt oder Sectio. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Sectio und Vaginalgeburt für AGA Neugeborene sowohl für Cortisol (Abb. 9) als auch für Cortison (Abb. 10) gefunden. Bei den SGA Neugeborenen kam es für die Cortisol-Werte bei Sectio-Kindern zu einem leicht erhöhten, jedoch nicht signifikanten Unterschied im Vergleich zu Vaginalgeburten. Dieser Effekt konnte bei den Messungen für Cortison nicht bestätigt werden.

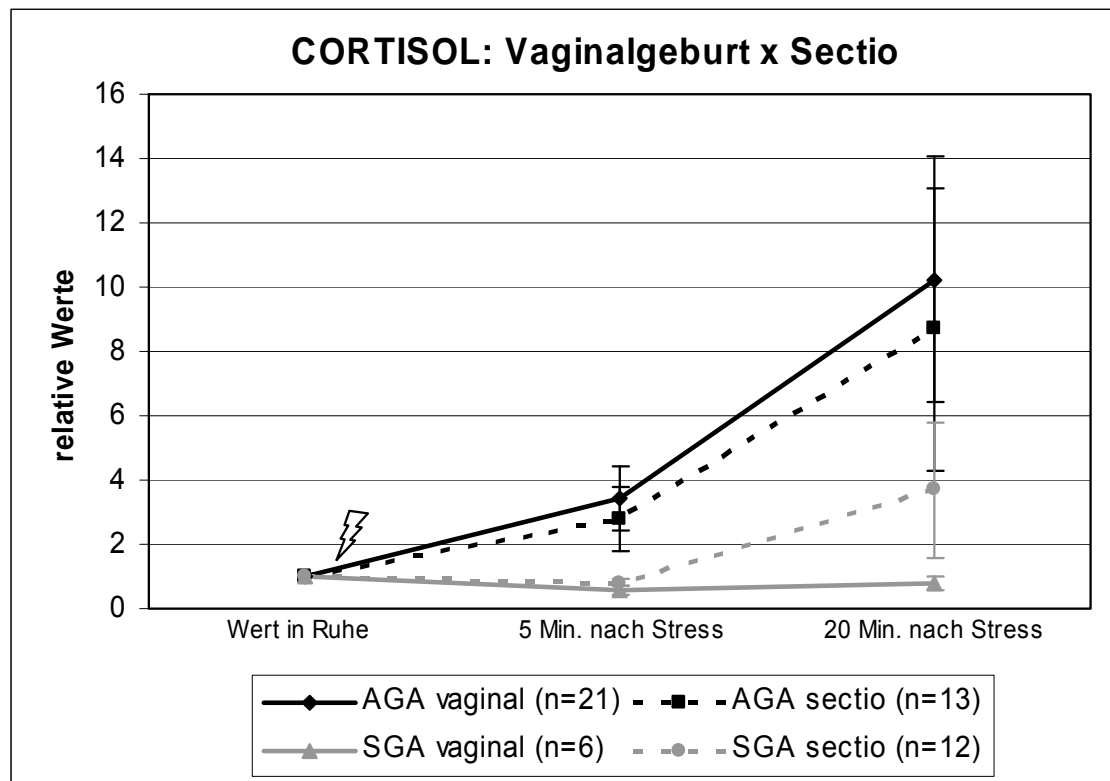


Abb. 9 – Cortisolmittelwerte für die Subgruppen Vaginalgeburt und Sectio \pm SEM. Stressreiz = ⚡.

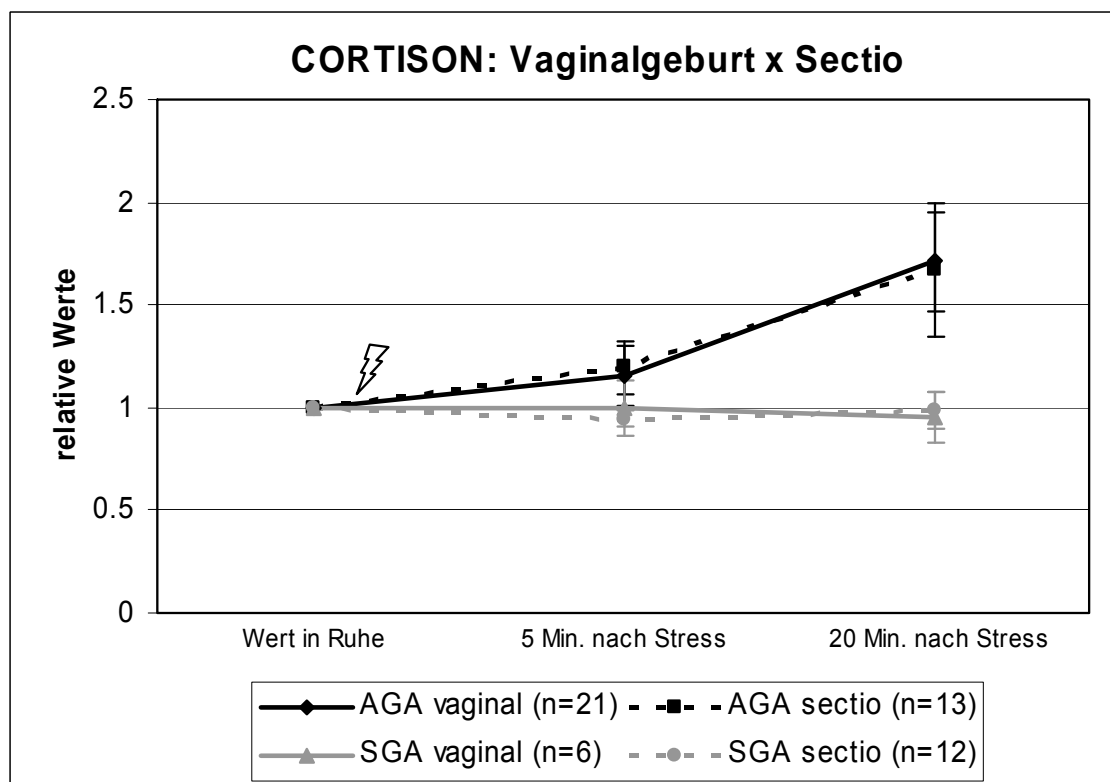


Abb. 10 – Cortisonmittelwerte für die Subgruppen Vaginalgeburt und Sectio \pm SEM. Stressreiz = ⚡.

4.3.4. Analyse eines geschlechtsspezifischen Einflusses

Es gibt Hinweise aus der Literatur, dass das HPA-Achsen-System geschlechtsspezifisch reguliert sein könnte [35, 36]. Aus diesem Grund erfolgte eine geschlechtsspezifische Analyse der Reaktion auf den Stressreiz.

Der Vergleich zwischen weiblichen und männlichen Neugeborenen ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Verlaufs der Cortisol- und Cortison-Kurven wenngleich für Cortison dies weniger klar ersichtlich war (Abb. 11 und 12).

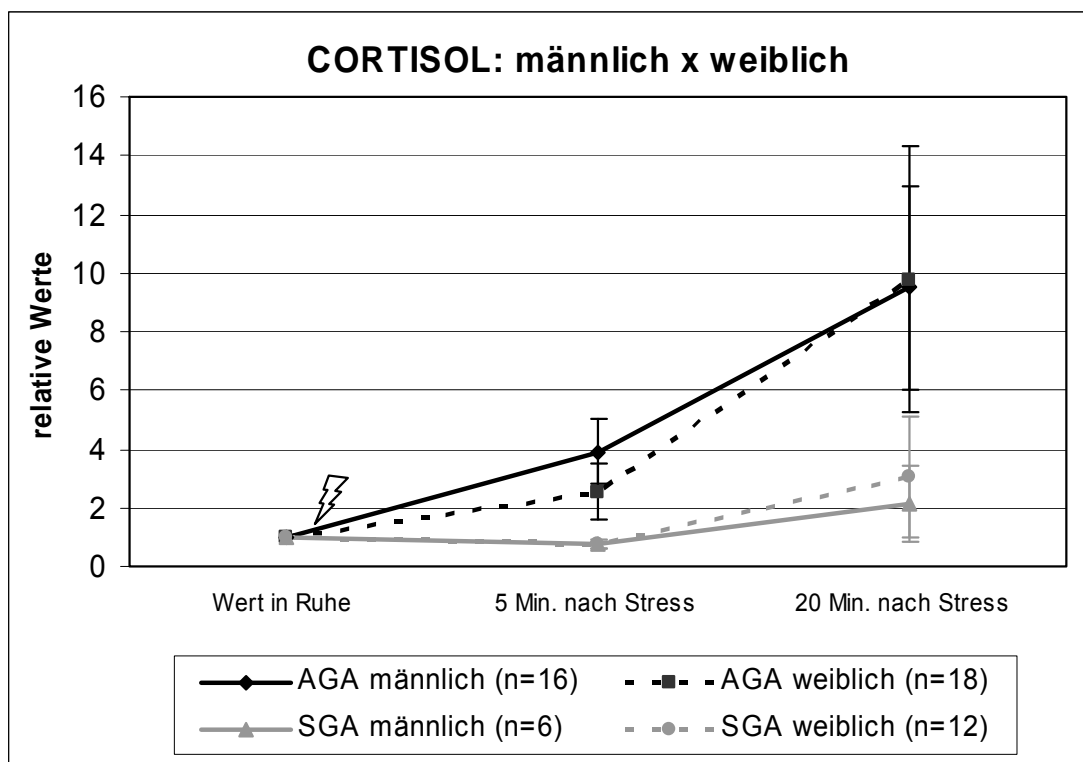


Abb. 11 – Cortisolmittelwerte für die Subgruppen männlich und weiblich \pm SEM. Stressreiz = ⚡.

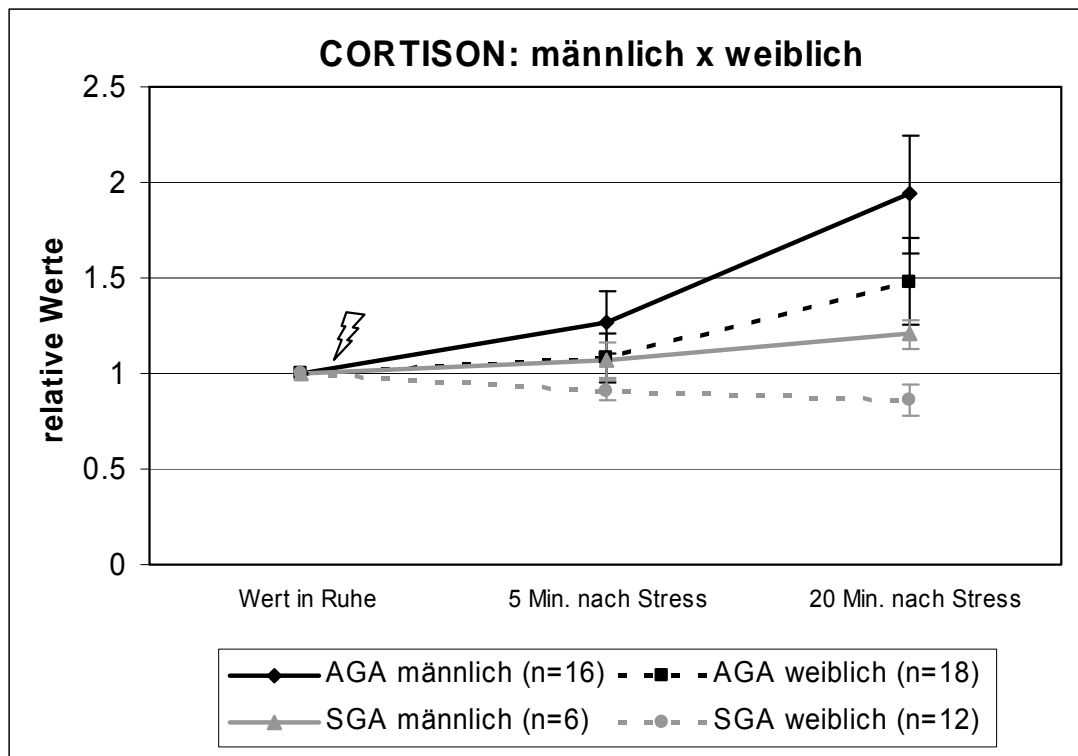


Abb. 12 – Cortisonmittelwerte für die Subgruppen männlich und weiblich \pm SEM. Stressreiz = ⚡.

5. Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass es bei normalgewichtigen Neugeborenen am 4. postpartalen Tag zu einer signifikanten Aktivierung der HPA-Achse als Zeichen einer adäquaten physiologischen Reaktion auf einen Stressreiz kommt. Im Gegensatz dazu ist bei den untergewichtigen Neugeborenen die Stressantwort, gemessen anhand von Cortisol und Cortisonwerten, signifikant reduziert und bleibt fast vollständig aus.

Experimente am fetalen Schaf zeigen, dass die Cortisolantwort auf akute Stressoren unter suboptimalen intrauterinen Bedingungen in der Spätschwangerschaft häufig deutlich vermindert ist [37, 38]. Dabei kommt es unter ungünstigen intrauterinen Bedingungen zu einer Verminderung der Expression hypothalamischer Corticotropin Releasing Hormon (CRH)-, hypophysärer Glukokortikoid- und adrener ACTH-Rezeptoren [17] die zu einer Störung der Feedback-Regulation und somit zu einer herabgesetzten HPA-Achsen Sensitivität führen.

Störungen der HPA-Achsen Aktivität bei Erwachsenen mit geringem Geburtsgewicht

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass bei Erwachsenen, die als SGA geboren wurden, die Aktivität der HPA-Achse sowohl in Ruhe als auch nach Stimulierung im Vergleich zu normalgewichtigen Vergleichskollektiven (AGA) verändert ist.

So untersuchten Phillips, Walker et al. [11] nüchtern Plasma-Cortisol Konzentration und Blutdruck am Morgen unter Ruhebedingungen in verschiedenen Kollektiven: Bei 165 Männern und Frauen, die zwischen 1975 und 1976 in Adelaide, Südaustralien geboren wurden, bei 199 Männern und Frauen, die zwischen 1935 und 1943 in Preston, UK geboren wurden und bei 306 Frauen, die zwischen 1923 und 1930 in East Hertfordshire, UK geboren wurden. Sie konnten zeigen, dass bei denjenigen Erwachsenen, welche ein für das

Gestationsalter zu niedriges Geburtsgewicht aufwiesen, sowohl der Cortisolspiegel im Plasma als auch der Blutdruck signifikant höher waren als bei Erwachsenen mit einem normalen Geburtsgewicht und stellten dadurch eine Beziehung zwischen niedrigem Geburtsgewicht, erhöhter HPA-Achsen Aktivität sowie Bluthochdruck her.

Dass ein niedriges Geburtsgewicht für gewisse Krankheiten im Erwachsenenalter verantwortlich sein könnte, wurde auch bei Levitt, Lambert et al. [15] postuliert, welche bei 20jährigen schlanken, südafrikanischen Erwachsenen einen Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht, Glukoseintoleranz und hohem Blutdruck nachweisen konnten. Auch in dieser Studie wurde eine inverse Korrelation von HPA-Achsen Aktivität und Geburtsgewicht gezeigt. Sowohl der Plasma-Cortisolspiegel in Ruhe als auch die Cortisol-Antwort in Reaktion auf eine pharmakologische Stimulation durch Gabe von ACTH, welches die Nebennierenrinde zur Cortisolproduktion und -ausschüttung anregt, fielen bei Erwachsenen, welche bei der Geburt untergewichtig waren, signifikant höher aus [15, 16].

Ferner reagierten in einer Studie von Wüst, Entringer et al. [12] Erwachsene, welche als SGA geboren wurden, stärker auf einen experimentellen psychosozialen Stressreiz im Sinne einer erhöhten HPA-Antwort als Probanden, die als AGA geboren wurden. Die Cortisol-Werte in Ruhe waren hingegen in dieser Studie in beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

Es gibt jedoch auch Studien, in welchen kontroverse Ergebnisse erzielt wurden und keine klare Beziehung zwischen Geburtsgewicht und erhöhter HPA-Achsen Aktivität beobachtet werden konnte. So untersuchten Kajantie et al. [39] bei 165 Frauen (Durchschnittsalter 71.3 Jahre), welche am Termin in Helsinki, Finnland geboren wurden, die Beziehung zwischen Geburtsgewicht, Gestationsalter und HPA-Achsen Aktivität mittels eines Dexamethason Hemmtests und einer Stimulation durch ACTH. Die Frauen mit einem SGA entsprechenden Geburtsgewicht zeigten nach Gabe von Dexamethason tiefere Cortisolkonzentrationen im Serum auf als solche, die ein normales Geburtsgewicht hatten. Diese Ergebnisse waren

jedoch vom Gestationsalter bei der Geburt abhängig. Frauen, welche nach der 40. Schwangerschaftswoche auf die Welt gekommen waren, zeigten eine signifikante Beziehung zwischen niedrigem Geburtsgewicht und erhöhter Unterdrückung der HPA-Achse durch Dexamethason. Bei den Frauen aber, welche vor 40 Gestationswochen geboren wurden, war diese Beziehung nicht nachweisbar. Bei der HPA-Antwort auf eine ACTH Stimulation konnte jedoch keine Beziehung zwischen Geburtsgewicht und HPA-Antwort festgestellt werden. Ferner konnte die gleiche Forschungsgruppe bei der Analyse in einem Kollektiv von 151 zwischen 1924 und 1933 in Helsinki geborenen Frauen keinerlei Beziehung zwischen mehrmals innerhalb von 24 Stunden im Speichel gemessenen Cortisolspiegel und Gewicht, Länge, Ponderal Index oder Gestationsalter bei der Geburt finden [40].

Ward, Syddall et al. [41] analysierten im Speichel von 122 erwachsene Männern, davon 58 SGA Geborene, die Cortisolantwort auf das morgendliche Erwachen. Dabei ergaben sich keine Unterschiede zwischen als SGA und als AGA geborenen Probanden. Auch nach einer Stimulation mit CRH waren sowohl Cortisol- als auch ACTH-Antwort bei beiden Gruppen nicht verschieden. Ein Unterschied wurde lediglich bei der Durchführung eines Dexamethason Hemmtest beobachtet. Dabei zeigten die Männer, die als SGA geboren wurden, bei einer Stimulation durch CRH nach Gabe von Dexamethason signifikant niedrigere ACTH- und Cortisol-Antworten.

Der Grund für diese uneinheitlichen Resultate der beschriebenen Studien könnte in einer grossen Heterogenität innerhalb der Studienpopulationen liegen, welche sich aus Frühgeborenen, SGA Kindern und intrauterin wachstumsretardierten Kindern zusammensetzen. Ferner könnte das Gestationsalter bei der Geburt der heutigen Erwachsenen, wegen der damaligen fehlenden Möglichkeiten zur genauer Bestimmung des Schwangerschaftsalters, zu einer ungenauen Schätzung und somit zu Unterschieden im Gestationsalter in den Kollektiven der SGA-Gruppen geführt haben. Auch der in manchen Studien vorgenommene Vergleich mit Kollektiven, welche ein zu hohes Geburtsgewicht

aufwiesen, bei welchen Veränderungen der HPA-Aktivität ebenfalls existieren könnten, könnte zu Fehlinterpretationen geführt haben. Ferner wurden verschiedene Untersuchungsbedingungen, wie auch verschiedene Stimuli angewendet, was ebenfalls eine direkte Vergleichbarkeit erschwert.

Veränderungen der HPA-Achse bei SGA Kindern in der Adoleszenz

Nur wenige Studien haben die Aktivität der menschlichen HPA-Achse bei SGA geborenen Kindern und Jugendlichen analysiert.

Clark et al. [42] untersuchten bei 190 neunjährigen Kindern den 24h-Urin nach Abbauprodukten von Cortisol und Cortison. Bei den SGA Kindern wurden im Urin signifikant höhere Glucokortikoid-Metaboliten-Werte gemessen als bei Kindern, die bei der Geburt normalgewichtig waren. Dies deutet auf eine erhöhte Aktivität der HPA-Achse bereits bei neunjährigen SGA Kindern hin.

Dahlgren, Boguszewski et al. [43] hingegen fanden nach mehrmaligen Messungen des Cortisolspiegels im Serum in einem Zeitraum von 24 Stunden bei einem Kollektiv von 184 acht bis zehn Jahre alten Kindern keinen Unterschied im Cortisolspiegel und des zirkadianen Cortisol-Rhythmus zwischen SGA und AGA Kindern.

HPA-Achsen Aktivität bei SGA Neugeborenen

Bei Menschen wurden zahlreiche Studien durchgeführt, welche überzeugende Hinweise auf einer Veränderung des Sollwertes und der Rückkoppelungsmechanismen der HPA-Achsen Aktivität bei Erwachsenen, welche bei der Geburt SGA waren, liefern. Dennoch ist damit nicht bewiesen, dass diese veränderte Aktivität tatsächlich intrauterin, im Sinne des Konzepts der fetalen Programmierung festgelegt wird. Mögliche Interaktionen und Interdependenzen von HPA-Antwort und anderen beteiligten neuroendokrin-regulatorischen

Systemen könnten ebenfalls beteiligt sein. Für den Nachweis, dass intrauterine Veränderungen des HPA-Systems tatsächlich einen ursächlichen Faktor für die Entstehung von Erkrankungen im späteren Lebensalter darstellen, ist es erforderlich zu analysieren, ob die Veränderung der HPA-Achsen Aktivität postnatal persistiert, oder ob diese nur temporär als kompensatorischer Mechanismus intrauterin aktiviert ist und unter normalen postpartalen Bedingungen sich wieder normalisiert und dann erst sekundär als Folge anderer ursächlicher Faktoren erneut verändert ist.

Die Analyse beim Neugeborenen ermöglicht es, primäre Veränderungen an regulatorischen Systemen zu untersuchen. Falls die in Utero veränderten kompensatorischen Mechanismen in Folge intrauteriner Unterernährung nur vorübergehend wären, würden sie sich nach der Geburt durch eine ausreichende Versorgung des Kindes wieder normalisieren. Gleichzeitig kann angenommen werden, dass sekundäre Folgen aufgrund anderer primärer intrauteriner Veränderungen im Rahmen langfristiger Effekte noch nicht stattgefunden haben.

Die in der vorliegenden Studie durchgeführten Analysen beschreiben erstmals die Reaktivität der HPA-Achse bei menschlichen SGA-Neugeborenen.

Die fehlende Antwort der SGA-Neugeborenen auf einen durch Schmerz induzierten Stressreiz ist zunächst, vor dem Hintergrund der aus der Literatur bekannten Daten, eher überraschend. Während Erwachsene, die als SGA geboren wurden, eine erhöhte Aktivität der HPA-Achse aufweisen, zeigen SGA-Neugeborene in der vorliegenden Studie eine signifikant erniedrigte Reaktivität der HPA-Achse. Im Gegensatz dazu zeigen Erwachsene, welche als AGA geboren wurden eine niedrige Aktivität der HPA-Achse nach Stimulation während AGA-Neugeborene eine signifikante HPA-Antwort auf einen entsprechenden Stimulus aufweisen. Demnach scheint das HPA-Achsen Gleichgewicht auch postpartal noch sensibel für Alterationen zu sein.

Die Möglichkeit einer verzögerten Reifung des HPA-Systems bei SGA-Neugeborenen als Erklärung für die reduzierte Cortisol-Antwort ist eher unwahrscheinlich da AGA-Frühgeborene bereits ab der 34. Schwangerschaftswoche eine normale Stressreaktion zeigen. Zudem gibt es Hinweise, dass die cerebrale Reifung bei intrauterin gestressten Feten eher beschleunigt ist [44].

Ergebnisse in der Literatur zeigen, dass Kinder im Verlauf des ersten Lebensjahres die Cortisol-Antwort auf Stressoren allmählich abzdämpfen scheinen [45-47]. Larson, White et al. [47] untersuchten bei 78 gesunden, 7 bis 15 Wochen alten Kindern die Cortisolantwort auf eine ärztliche Untersuchung, die als Stressstimulation diente. Der Cortisolspiegel wurde im Speichel gemessen. Speichelproben wurden vor und nach der Untersuchung und zu Hause entnommen. Kinder, welche jünger als 11 Wochen waren zeigten einen Anstieg des Cortisolwertes. Im Gegensatz dazu zeigten die älteren Kinder keinen Anstieg der Cortisolwerte. Dieser Befund weist darauf hin, dass sich die Aktivität der HPA-Achse schon im frühen Verlauf der postnatalen Entwicklung offensichtlich verändert. Demnach könnte die fehlende Antwort auf einer Stressinduktion in unserem SGA Kollektiv zumindest teilweise durch eine beschleunigten Reifung des HPA-Systems mit verursacht sein. Des weiteren könnte eine Anpassung des HPA-Systems auf chronische Stimulation, die zu einer Down-regulation von zellulären Transkriptionsprozessen für Rezeptoren innerhalb des Systems führt, beteiligt sein.

Bolt, Van Weissenbruch et al. [48] untersuchten die Cortisol-Antwort auf eine ACTH-Stimulation bei 43 SGA- und AGA-Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 25 und 32 Wochen. Dabei zeigten SGA-Frühgeborene tiefere Cortisolspiegel als Antwort auf eine Stimulation. Eine verminderte Sekretion der Nebennierenrinde bei wachstumsretardierten Feten wurde dabei als Ursache postuliert. Demnach könnte ein Enzymmangel in der Nebennierenrinde für eine verminderte Cortisolproduktion verantwortlich sein [49, 50]. Es wurde ebenfalls beobachtet, dass wachstumsretardierte

Feten, welche in Utero einem Nahrungsmangel ausgesetzt waren, vergleichbar kleine Nebennierenrinden aufweisen [51]. Es ist jedoch einschränkend darauf hinzuweisen, dass durch eine experimentelle ACTH-Stimulation nicht unterschieden werden kann, ob die Ursache für die verminderte Antwort in der Nebenniere oder in der Hypophyse lokalisiert ist.

HPA-Achsen Aktivität im Tiermodell

Auch im Tiermodell wurden Phasen während der Entwicklung beobachtet, bei denen die Empfindlichkeit der Nebennierenrinde auf ACTH vermindert ist [52]. Als mögliche Gründe dafür wurden eine strukturelle Unreife sowie aktiv hemmende Vorgänge vermutet. Diese verminderte Ansprechbarkeit ist aber nicht nur auf die Nebenniere beschränkt, sondern ist vielmehr Zeichen einer allgemeinen Down-Regulation des HPA-Achsen-Systems. Es ist ebenfalls bekannt, dass diese Down-Regulation unter bestimmten Voraussetzungen zumindest teilweise aufgehoben werden kann [53, 54]. Ferner wurde ein Zusammenhang dieser unterempfindlichen Perioden mit verschiedenen Phasen der postnatalen Entwicklung festgestellt.

So wurden in verschiedenen Studien verminderte Cortisol-Antworten auf ACTH und auf akute Stressoren bei Schaf-Feten während chronisch ungünstigen intrauterinen Bedingungen beobachtet [37, 38, 55].

Vor dem Hintergrund unserer Ergebnisse bei Neugeborenen und den Daten von Jugendlichen und Erwachsenen scheint die postnatale Veränderung der HPA-Achsen Aktivität im Rahmen einer komplexen Wechselwirkung zwischen prä- und postnatalen Umwelteinflüssen, Geburtsgewicht, postnatalen Bedingungen und Wachstumsmuster statt zu finden. Die Datenlage deutet ferner darauf hin, dass einige der Änderungen der HPA-Funktion im Erwachsenenalter sekundär entstehen anstatt eine direkte Konsequenz einer intrauterinen Programmierung zu sein.

In der Tat erhöht langsames Wachstum im ersten Lebensjahr und darauf folgende rasche Gewichtszunahme zusätzlich das Risiko an degenerativen Krankheiten wie Herz-Kreislauf- und Stoffwechsel-Erkrankungen im Erwachsenenalter zu erkranken [56]. Demzufolge scheinen postpartale Umwelteinflüsse, welche an kritischen Perioden der Entwicklung angreifen zusätzlich einen massgeblichen Einfluss zu haben.

Bei Untersuchungen an Ratten können durch Stresssituationen sowohl pränatal, durch Manipulation der Mutter [57], wie auch im frühen postnatalen Leben durch die tägliche Trennung der Jungtiere von der Mutter [58], lebenslange Änderungen der HPA-Achsen Aktivität entstehen. Diese Einflüsse können je nach Dauer und Zeitpunkt die Empfindlichkeit entweder erhöhen oder vermindern.

Poore et al. [59] untersuchten die Wirkung von natürlichen Variationen des Geburtsgewichts auf die HPA-Achsen Funktion in Ruhe und unter Stimulationsbedingungen an jugendlichen (3monatigen) und erwachsenen (12monatigen) Schweinen. HPA-Achsen Antworten wurden durch Insulin-induzierte Hypoglykämie und ACTH-Stimulation erreicht. Bei 3 Monate alten SGA-Schweinen, welche auch nach der Geburt klein blieben, waren die Nebennieren vergrößert und der Cortisolspiegel erhöht. Bei 12 Monate alten Schweinen war die Antwort auf die Insulin-induzierte Hypoglykämie bei den SGA-Tieren höher. Beeinträchtigtes fetales wie auch postnatales Wachstum scheinen demnach einen erheblichen Einfluss auf eine veränderte HPA-Achsen Funktion im späteren Leben zu haben.

Zusammengefasst führt intrauteriner Stress infolge einer intrauterinen Mangelversorgung zu einer verminderten Reaktivität des HPA-Achsen-Systems in der Postpartalphase. Diese Veränderungen scheinen aber noch nicht endgültig fixiert, sondern durch weitere Umweltfaktoren beeinflussbar zu sein. Falls diese Vermutung bestätigt werden kann, würde dies die Möglichkeit eröffnen, in der noch plastischen Phase des HPA-Systems während des frühen Lebens therapeutisch einzugreifen.

Tatsächlich wurde gezeigt, dass die Beeinflussung des HPA-Systems in der postnatalen Phase zumindest bei Tieren möglich scheint. Maccari, Piazza et al. [60, 61] untersuchten die Corticosteron-Sekretion und hippocampale Corticosteroid-Rezeptoren bei erwachsenen männlichen Ratten nach einer pränatalen und/oder postnatalen Manipulation. Es wurde beobachtet, dass pränataler Stress die stress-induzierte Corticosteron-Sekretion bei erwachsenen Ratten verlängert, was einer Abnahme der zentralen Corticosteroid-Rezeptoren zugeordnet werden konnte. Ebenfalls beobachtet wurde eine Umkehr der Effekte von pränatalem Stress durch Adoption durch eine Pflegemutter. Die Adoption führte in der Folge zu einer verminderten stress-induzierten Corticosteron-Sekretion bei diesen Tieren im Erwachsenenalter. Demzufolge scheint die Neugeborenen-Periode eine intermediäre Phase der HPA-Achsen Entwicklung darzustellen, welche noch die Fähigkeit zur plastischen Veränderung besitzt.

Entbindungsmodus und Geschlecht

In einer Studie von Miller, Fisk et al. [62] wurde gezeigt, dass die Cortisolantwort von Neugeborenen je nach Entbindungsmodus unterschiedlich ist, und dass Stress während der Entbindung die HPA-Achsen Antwort bis zu zwei Monaten nach der Geburt beeinflussen kann. Daher führten wir eine Analyse der Stressantwort in Abhängigkeit des Geburtsmodus durch. Wir konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Stressantwort bei Kindern, welche durch einen Kaiserschnitt und Kindern, die vaginal entbunden wurden, feststellen. Bei beiden Entbindungsmodi wurde bei AGA-Neugeborenen eine signifikante Cortisolantwort und bei SGA-Neugeborene eine deutlich reduzierte Cortisolantwort auf Stressinduktion beobachtet.

Ferner gibt es Hinweise aus der Literatur, dass das HPA-Achsen-System geschlechterspezifisch reguliert sein könnte. In einer Studie an Ratten von McCormick, Smythe et al. [35] wurde ein Unterschied in der Wirkung von pränatalem Stress auf die HPA-Antwort zwischen beiden Geschlechtern festgestellt. Vorgeburtlich gestresste weibliche

Ratten reagierten stärker auf Stress als männliche und schienen deshalb empfindlicher auf das Programming der HPA-Achse [36]. Wir führten daher eine geschlechterspezifische Analyse unserer Daten durch. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Stressantwort zwischen weiblichen und männlichen Neugeborenen festgestellt. Diese Ergebnisse bestätigen die Resultate von Reynolds et al. [63] welche ebenfalls beim Menschen keine Geschlechtsunterschiede hinsichtlich niedrigem Geburtsgewicht und erhöhter HPA-Achsen Aktivierung finden konnten.

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Ergebnisse vor dem Hintergrund der Befunde aus der Literatur, dass die Stress-Antwort bei SGA Neugeborenen schon von Geburt an abnormal ist. Diese Eigenschaft wird sich aber im Verlauf des Lebens verändern. Offenbar wird ein postnatal vorliegendes hyporeaktives HPA-Achsen-System im Verlauf des Lebens in ein hyperreaktives System im Erwachsenenalter transferiert, wobei beide Modalitäten für den Organismus physiologisch ungünstig sind. Wenngleich die genauen Mechanismen, die für diese Veränderungen in dem komplexen System der HPA-Achse verantwortlich sind, noch unbekannt sind, besteht durch die offensichtlich auch postpartal noch vorliegende Plastizität des Systems die Chance, dass eine therapeutische Einflussnahme langfristig gesehen möglich werden könnte.

6. Literaturverzeichnis

1. Fall, C.H., et al., *Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women*. Bmj, 1995. **310**(6977): p. 428-32.
2. Stein, C.E., et al., *Fetal growth and coronary heart disease in south India*. Lancet, 1996. **348**(9037): p. 1269-73.
3. Hales, C.N., et al., *Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64*. Bmj, 1991. **303**(6809): p. 1019-22.
4. Curhan, G.C., et al., *Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men*. Circulation, 1996. **94**(12): p. 3246-50.
5. Pine, D. and D. Charney, *Children, stress, and sensitization: an integration of basic and clinical research on emotion?* Biol Psychiatry, 2002. **52**(8): p. 773.
6. Barker, D.J., et al., *Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life*. Lancet, 1993. **341**(8850): p. 938-41.
7. Barker, D.J., et al., *Weight in infancy and death from ischaemic heart disease*. Lancet, 1989. **2**(8663): p. 577-80.
8. Barker, D.J., et al., *The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life*. Bmj, 1993. **306**(6875): p. 422-6.
9. Beinder, E. and E. Schleussner, *Fallen die Würfel für die spätere Gesundheit bereits in utero?* Frauenarzt, 2003. **44**(3): p. 276-284.
10. Barker, D.J., *In utero programming of cardiovascular disease*. Theriogenology, 2000. **53**(2): p. 555-74.
11. Phillips, D.I., et al., *Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations*. Hypertension, 2000. **35**(6): p. 1301-6.
12. Wust, S., et al., *Birth weight is associated with salivary cortisol responses to psychosocial stress in adult life*. Psychoneuroendocrinology, 2005. **30**(6): p. 591-8.
13. Flanagan, D.E., et al., *The autonomic control of heart rate and insulin resistance in young adults*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(4): p. 1263-7.
14. Nicolaides, K.H., D.L. Economides, and P.W. Soothill, *Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses*. Am J Obstet Gynecol, 1989. **161**(4): p. 996-1001.
15. Levitt, N.S., et al., *Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, nonobese, young south african adults: early programming of cortisol axis*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(12): p. 4611-8.

16. Reynolds, R.M., et al., *Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(1): p. 245-50.
17. Challis, J.R., et al., *The fetal placental hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, parturition and post natal health*. Mol Cell Endocrinol, 2001. **185**(1-2): p. 135-44.
18. Umeda, T., et al., *Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum*. Clin Chim Acta, 1981. **110**(2-3): p. 245-53.
19. Woodside, D.B., K. Winter, and S. Fisman, *Salivary cortisol in children: correlations with serum values and effect of psychotropic drug administration*. Can J Psychiatry, 1991. **36**(10): p. 746-8.
20. Kahn, J.P., et al., *Salivary cortisol: a practical method for evaluation of adrenal function*. Biol Psychiatry, 1988. **23**(4): p. 335-49.
21. Calixto, C., et al., *Correlation between plasma and salivary cortisol levels in preterm infants*. J Pediatr, 2002. **140**(1): p. 116-8.
22. Gunnar, M.R., *Studies of the human infant's adrenocortical response to potentially stressful events*. New Dir Child Dev, 1989(45): p. 3-18.
23. Kirschbaum, C. and D.H. Hellhammer, *Salivary cortisol in psychobiological research: an overview*. Neuropsychobiology, 1989. **22**(3): p. 150-69.
24. Herrington, C.J., I.N. Olomu, and S.M. Geller, *Salivary Cortisol As Indicators of Pain in Preterm Infants: A Pilot Study*. Clin Nurs Res, 2004. **13**(1): p. 53-68.
25. Stahl, F., P. Amendt, and G. Dorner, *Total and free cortisol plasma levels in pre- and postnatal life*. Endokrinologie, 1979. **74**(2): p. 243-6.
26. Mantagos, S., A. Koulouris, and A. Vagenakis, *A simple stress test for the evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis during the first 6 months of life*. J Clin Endocrinol Metab, 1991. **72**(1): p. 214-6.
27. Lewis, M. and D. Ramsay, *Stability and change in cortisol and behavioral response to stress during the first 18 months of life*. Dev Psychobiol, 1995. **28**(8): p. 419-28.
28. Santiago, L.B., S.M. Jorge, and A.C. Moreira, *Longitudinal evaluation of the development of salivary cortisol circadian rhythm in infancy*. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. **44**(2): p. 157-61.
29. Price, D.A., G.C. Close, and B.A. Fielding, *Age of appearance of circadian rhythm in salivary cortisol values in infancy*. Arch Dis Child, 1983. **58**(6): p. 454-6.
30. Magnano, C.L., E.J. Diamond, and J.M. Gardner, *Use of salivary cortisol measurements in young infants: a note of caution*. Child Dev, 1989. **60**(5): p. 1099-101.
31. Rauh, M., et al., *Automated, fast and sensitive quantification of 17 alpha-hydroxyprogesterone, androstenedione and testosterone by tandem mass spectrometry with on-line extraction*. Steroids, 2006. **71**(6): p. 450-8.

32. Gunnar, M.R., *Reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system to stressors in normal infants and children*. Pediatrics, 1992. **90**(3 Pt 2): p. 491-7.
33. Peters, K.L., *Neonatal stress reactivity and cortisol*. J Perinat Neonatal Nurs, 1998. **11**(4): p. 45-59.
34. Dotsch, J., et al., *Evidence for change of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity during infancy and childhood*. Pediatr Res, 2000. **48**(5): p. 697-700.
35. McCormick, C.M., et al., *Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult rats*. Brain Res Dev Brain Res, 1995. **84**(1): p. 55-61.
36. Weinstock, M., et al., *Prenatal stress selectively alters the reactivity of the hypothalamic-pituitary adrenal system in the female rat*. Brain Res, 1992. **595**(2): p. 195-200.
37. McMillen, I.C., et al., *Fetal growth restriction: adaptations and consequences*. Reproduction, 2001. **122**(2): p. 195-204.
38. Gardner, D.S., et al., *Adrenocortical responsiveness is blunted in twin relative to singleton ovine fetuses*. J Physiol, 2004. **557**(Pt 3): p. 1021-32.
39. Kajantie, E., et al., *Birthsize, gestational age and adrenal function in adult life: studies of dexamethasone suppression and ACTH1-24 stimulation*. Eur J Endocrinol, 2003. **149**(6): p. 569-75.
40. Kajantie, E., et al., *Size at birth, the metabolic syndrome and 24-h salivary cortisol profile*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. **60**(2): p. 201-7.
41. Ward, A.M., et al., *Fetal programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: low birth weight and central HPA regulation*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(3): p. 1227-33.
42. Clark, P.M., et al., *Size at birth and adrenocortical function in childhood*. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. **45**(6): p. 721-6.
43. Dahlgren, J., et al., *Adrenal steroid hormones in short children born small for gestational age*. Clin Endocrinol (Oxf), 1998. **49**(3): p. 353-61.
44. Amiel-Tison, C. and A.G. Pettigrew, *Adaptive changes in the developing brain during intrauterine stress*. Brain Dev, 1991. **13**(2): p. 67-76.
45. Ramsay, D.S. and M. Lewis, *Developmental change in infant cortisol and behavioral response to inoculation*. Child Dev, 1994. **65**(5): p. 1491-502.
46. Gunnar, M.R., et al., *Dampening of adrenocortical responses during infancy: normative changes and individual differences*. Child Dev, 1996. **67**(3): p. 877-89.
47. Larson, M.C., et al., *Dampening of the cortisol response to handling at 3 months in human infants and its relation to sleep, circadian cortisol activity, and behavioral distress*. Dev Psychobiol, 1998. **33**(4): p. 327-37.

48. Bolt, R.J., et al., *Fetal growth and the function of the adrenal cortex in preterm infants*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(3): p. 1194-9.
49. Doerr, H.G., et al., *Adrenocortical steroids in small-for-gestational-age term infants during the early neonatal period*. Pediatr Res, 1989. **25**(2): p. 115-8.
50. Parker, C.R., Jr., E.S. Buchina, and T.K. Barefoot, *Abnormal adrenal steroidogenesis in growth-retarded newborn infants*. Pediatr Res, 1994. **35**(6): p. 633-6.
51. Naeye, R.L., *Malnutrition: Probable Cause Of Fetal Growth Retardation*. Arch Pathol, 1965. **79**: p. 284-91.
52. Rosenfeld, P., D. Suchecki, and S. Levine, *Multifactorial regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during development*. Neurosci Biobehav Rev, 1992. **16**(4): p. 553-68.
53. De Kloet, E.R., et al., *Stress, glucocorticoids and development*. Prog Brain Res, 1988. **73**: p. 101-20.
54. Sapolsky, R.M. and M.J. Meaney, *Maturation of the adrenocortical stress response: neuroendocrine control mechanisms and the stress hyporesponsive period*. Brain Res, 1986. **396**(1): p. 64-76.
55. Adachi, K., et al., *Long-term hypoxia alters ovine fetal endocrine and physiological responses to hypotension*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004. **287**(1): p. R209-17.
56. Eriksson, J.G., et al., *Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study*. Bmj, 2001. **322**(7292): p. 949-53.
57. Henry, C., et al., *Prenatal stress increases the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response in young and adult rats*. J Neuroendocrinol, 1994. **6**(3): p. 341-5.
58. Matsumoto, Y., T. Yoshihara, and Y. Yamasaki, *Maternal deprivation in the early versus late postnatal period differentially affects growth and stress-induced corticosterone responses in adolescent rats*. Brain Res, 2006.
59. Poore, K.R. and A.L. Fowden, *The effect of birth weight on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function in juvenile and adult pigs*. J Physiol, 2003. **547**(Pt 1): p. 107-16.
60. Meaney, M.J., *Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations*. Annu Rev Neurosci, 2001. **24**: p. 1161-92.
61. Maccari, S., et al., *Adoption reverses the long-term impairment in glucocorticoid feedback induced by prenatal stress*. J Neurosci, 1995. **15**(1 Pt 1): p. 110-6.
62. Miller, N.M., et al., *Stress responses at birth: determinants of cord arterial cortisol and links with cortisol response in infancy*. Bjog, 2005. **112**(7): p. 921-6.
63. Reynolds, R.M., et al., *Is there a gender difference in the associations of birthweight and adult hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity?* Eur J Endocrinol, 2005. **152**(2): p. 249-53.

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

Dr. med. Leonhard Schäffer für die hervorragende und zuverlässige Betreuung, fachliche Anleitung, fortwährende Unterstützung, Motivation, Geduld sowie für die produktive und angenehme Zusammenarbeit. Dafür, dass er sich immer Zeit für mich und meine zahlreichen Anliegen genommen hat, sei an dieser Stelle ganz herzlich gedankt. Seine stets positive Grundhaltung und seine aufmunternde, aufgestellte und zuversichtliche Art waren für mich sehr motivierend, was wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Ganz besonders danke ich ihm für das sehr sorgfältige und kritische Korrekturlesen. Und schliesslich möchte ich mich für die lehrreiche Einführung und die Einblicke in die klinische Welt der Frauenheilkunde bedanken. Ich habe wissenschaftlich und menschlich sehr viel von Leo Schäffer gelernt und bin überaus froh, die in jedem Sinn bereichernde Betreuung genossen zu haben.

Herrn PD Dr. med. E. Beinder für die Aufnahme als Doktorandin in die Forschungsgruppe und für die Ermöglichung dieser Dissertation sowie für das Interesse am Fortgang der Arbeit und schliesslich für die Ermöglichung der Teilnahme am SGGG Kongress.

Dr. med. Tilo Burkhardt für seine grosszügige Hilfe bei den statistischen Auswertungen und bei computertechnischen Fragen sowie für seine wertvollen Anregungen und seine stets aufheiternde Anwesenheit.

Herrn Prof. Dr. med. R. Zimmermann für die Ermöglichung dieser Dissertation.

Dem Laborteam für die sehr angenehme Arbeitsatmosphäre und die vielen spannenden wissenschaftlichen und privaten Diskussionen.

Dem Pflegeteam für die freundliche und hilfsbereite Zusammenarbeit sowie Geduld bei der Durchführung der Speichelentnahmen und den Eltern der Probanden, welche Speichelentnahmen an ihren Neugeborenen zuliessen.

Meinen Eltern für ihre beständige Unterstützung und dafür, dass sie mir meine interessante wie auch lange Ausbildung ermöglichen und stets an mich glauben.

Meinen Freunden und Bekannten, die mir während dieser Zeit immer zur Seite standen, mich durch ihr grosses Interesse an meiner Arbeit immer wieder motivierten und viel Verständnis für die darin investierte Zeit aufbrachten.

8. Lebenslauf

Name	Deborah Müller Vizentini
Geburtsdatum	02. Mai 1980
Geburtsort	São Paulo, Brasilien
Bürgerort	Obersiggenthal AG
Nationalitäten	Schweiz, Brasilien, Italien
Eltern	<i>Vater:</i> Carlos Henrique Ribeiro Vizentini; Ingenieur <i>Mutter:</i> Miriam Grimaldi Müller Vizentini; Psychologin

Schulische und Universitäre Ausbildung

1987 – 1990	Primarschule (1.-4. Klasse) in São Paulo, Brasilien
1991 – 1992	Primarschule (5. Klasse) in Nussbaumen b. Baden AG
1992 – 1996	Bezirksschule in Nussbaumen b. Baden AG
1996 – 2000	Kantonsschule in Baden
2000	Matura Typus B
2001 – 2009	Medizinstudium an der Universität Zürich
2009	Staatsexamen an der Universität Zürich

Sprachkenntnisse

Portugiesisch	Muttersprache
Deutsch	Muttersprache
Englisch	gut in Wort und Schrift
Französisch	gut in Wort und Schrift
Italienisch	gute Kenntnisse
Spanisch	Grundkenntnisse